

(19)日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平6-256156

(43)公開日 平成6年(1994)9月13日

(51)Int.Cl. ⁵ A 61 K 7/48 7/00	識別記号 9051-4C X 9164-4C D 9164-4C K 9164-4C C 9164-4C	府内整理番号 F I	技術表示箇所 審査請求 未請求 請求項の数1 FD (全 6 頁) 最終頁に続く
---	---	---------------	---

(21)出願番号 特願平5-67376	(71)出願人 丸善製薬株式会社 広島県尾道市向東町14703番地の10
(22)出願日 平成5年(1993)3月4日	(72)発明者 小川 克樹 広島県尾道市向東町14703-10丸善製薬株式会社内
	(74)代理人 弁理士 板井 一雄

(54)【発明の名称】 皮膚化粧料

(57)【要約】

【目的】 皮膚黒色化を効果的に防止することができ安全性の点でも優れている新しい皮膚化粧料を提供する。

【構成】 グラブリジンおよびアミノ酸を含有し、これら必須成分の相乗作用により、紫外線等の外的刺激で生じる炎症や皮膚メラニンの生成・沈着を抑制する皮膚化粧料。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 必須の成分としてグラブリジンおよびアミノ酸を含有することを特徴とする皮膚化粧料。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は、紫外線等の外的刺激で生じる炎症や皮膚メラニンの生成もしくは沈着を抑制し、紅斑（日焼け）、皮膚黒化、シミ、ソバカス等を防止することができる皮膚化粧料に関するものである。

【0002】

【従来の技術】 皮膚の色が黒くなる過程の最終段階においては、アミノ酸の一種であるチロシンがチロシナーゼの作用を受けることによって黑色素・メラニンを生成する。そこで、チロシナーゼの働きを阻害する作用を有する種々の薬剤、たとえばグルタチオン、ビタミンCまたはその誘導体等を皮膚に塗布することにより、色素の沈着を防止しようとする試みが従来なされてきた。しかしながら、これらの薬剤は局所適用における安定性や有効性の点で、必ずしも満足できるものではない。

【0003】 これは、チロシナーゼ以外にもメラニン生成の原因や引き金となるもの、たとえば紫外線によるメラノサイトの活性化や炎症による種々のケミカルメディエーターの関与、紫外線により生成する活性酸素類の関与、更には皮脂過酸化物等の関与が報告されているように、単にチロシナーゼの働きを阻害するだけの薬剤を塗布してもメラニンの沈着を十分防止することは困難なためである。

【0004】

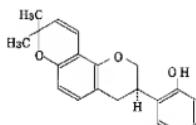
【発明が解決しようとする課題】 本発明の目的は、上述のように多くの要因が関与している皮膚黒化を効果的に防止することができ、しかも安全性の点でも優れてい、新しい皮膚化粧料を提供することにある。

【0005】

【課題を解決するための手段】 本発明による皮膚化粧料は、必須の有効成分としてグラブリジンおよびアミノ酸を含有することを特徴とし、これら必須成分の相乗作用により、紫外線等の外的刺激で生じる炎症や皮膚メラニンの生成・沈着を抑制するものである。本発明の皮膚化粧料を構成する有効成分の一つであるグラブリジンは下記化1の構造式を有する化合物であって、天然には、甘草の一種である Glycyrrhizaglabra Linne var. (通称ロシア・アフガン・トルコカンゾウ) に微量含まれている。

【0006】

【化1】



【0007】 グラブリジンについては、抗菌作用、抗酸化作用、抗うつ作用、抗プラスミン作用等の薬理作用を有することが確認されており、さらに、メラニン生成抑制作用を有することも知られている（特開平1-311011号公報）。しかしながら、従来確認されていたグラブリジンのメラニン生成抑制作用はグラブリジンを単用した場合のものであって、それをアミノ酸との他の生理活性物質と併用した場合の効果は知られていないかつた。

【0008】 グラブリジンを甘草から抽出して本発明の化粧料製造原料とする場合は、まず甘草の根部またはその水抽出残渣（たとえばグリチルリチンを抽出した残渣）を有機溶媒で抽出する。抽出溶媒としては、メタノール、エタノール等の低級脂肪族アルコール；アセトン等の低級脂肪族ケトン；ジオキサン、エチルエーテル等のエーテル類；塩化メチレン、クロロホルム等のハログン化炭化水素類；酢酸エチル、酢酸プロピル、酢酸ブチル等のエステル類；ヘキサン、ベンゼン等の炭化水素類；およびこれらの有機溶媒の2種以上の混合物を使用することができる。抽出処理する甘草は、約5～15倍量の上記溶媒に浸漬し、常温で静置するか還流下に加熱する。抽出液から溶媒を留去して得られる抽出物は、通常5～10%程度のグラブリジンを含有しており、そのまま本発明の化粧料に使用することもできるが、精製して純度を高めたものを用いることにより、より使用効果に優れ且つ着色も少ない化粧料を得ることができる。

【0009】 抽出物の精製は、たとえば順相シリカゲルクロマトグラフィーおよび逆相クロマトグラフィーにより処理したのちアセトンから結晶化させる方法により行うことができ、この方法によれば、比較的容易にグラブリジンの純品を得ることができる。精製は、ほかにも合成吸着体によるカラムクロマトグラフィーや液-液相抽出等、任意の有機化合物精製手段を採用して行うことができる。

【0010】 グラブリジンと共に本発明の皮膚化粧料に含有させるアミノ酸の好ましい具体例としては、グリシン、セリン、バリン、リジン、シスチン、システイン、アラニン、ロイシン、イソロイシン、グルタミン、グルタミン酸、トリプトファン、アルギニン、アスパラギン、アスパラギン酸、スレオニン、メチオニン、フェニルアラニン、ヒスチジン、プロリン、 α -メチルセリン、ラミニン、タウリン、動物由来もしくは植物由来のタンパク質を加水分解して得られたアミノ酸混合物、微生物発酵で得られたアミノ酸混合物のほか、酵母菌体、海藻

類、植物種子等より抽出されたアミノ酸混合物等が挙げられる。これらのアミノ酸は、2種以上を本発明の化粧料に含有させててもよい。

【0011】上記アミノ酸類は、皮膚における天然保湿因子の重要な構成成分として存在しており、皮膚の外的因子による損傷によって減少することが知られている。アミノ酸は、皮膚の角質層における水分の保持に重要な役割を果たしており、ひいては皮膚の健康の維持や外的刺激に対するバリアとも密接に関連し、美容上からも非常に重要な働きをすることが知られている。これらの作用がグラブリジンの作用と相乘的に作用して、好ましい皮膚の維持・形成に役立つ。

【0012】本発明の皮膚化粧料におけるグラブリジンの好適配合量は、化粧料の種類によっても異なるが、通常、約0.01～1.0重量%であり、特に好ましくは、約0.01～1.0重量%である。また、アミノ酸の好適配合量は約0.002～5重量%であり、特に好ましくは約0.01～2重量%であるが、さらに、グラブリジンに対して約2～5000重量%になるように配合することが望ましい。

【0013】本発明の化粧料は、グラブリジンとアミノ酸の併用によるメラニン生成抑制作用を有利に利用することのできる任意の化粧料、たとえば化粧水、乳液、クリーム、パック、石鹼、ボディーシャンプー等の形態をとることができる。グラブリジンとアミノ酸以外の化粧料構成成分、たとえば油脂類、界面活性剤、増粘剤、色素、香料、防腐剤、エタノール、多価アルコール等は、その化粧料の種類に応じて、必須2成分の作用を損なわ

ない範囲で任意に選択することができる。

【0014】

【実施例】

【グラブリジン製造例】甘草の根部の細切物500gを5リットルの酢酸エチルに浸漬し、還流下に2時間加熱して酢酸エチル可溶分を抽出した。抽出液を分離した抽出残渣について同様の操作を繰り返し、合計9リットルの抽出液を得た。抽出液の溶媒を減圧下に留去し、グラブリジンを含有する抽出物13.1gを得た。次いで抽出物をクロロホルムに溶解し、シリカゲル（ワコーグルC-300、和光純薬工業株式会社製品）にまぶしたのち乾燥した。この乾燥物を、あらかじめシリカゲル1kgを充填したカラム上に積層充填し、クロロホルム/メタノール混合液（30:1）で溶出し、グラブリジン含有画分を採取した。この画分の溶媒を減圧下に留して固体物5.8gを得たのち、少量のメタノールに溶解し、逆相シリカゲル（ODSG-3、水戸化学技術研究所製品）にまぶして乾燥し、あらかじめ逆相シリカゲル800gを充填したカラム上に積層充填した。このカラムに、溶出溶媒として水-アセトニトリル混合液（30:70）を流し、グラブリジン含有画分を採取した。この画分から溶媒を減圧下に留去し、得られた固体物（4.3g）をアセトン40mlに溶解し、5℃で3日間静置して、グラブリジンの結晶3.8gを得た。以下の各実施例においては、グラブリジンとして上記精製グラブリジンの結晶を用いた。

【0015】実施例1

【表1】化粧水処方（単位：重量%）

	処方1	処方2	処方3	処方4
界面活性剤	1	1	1	1
エタノール	4	4	4	4
1,3-ブチレングリコール	4	4	4	4
バラオキシ安息香酸エステル	0.12	0.12	0.12	0.12
香料	0.1	0.1	0.1	0.1
グラブリジン	0.10	0.10	0.10	-
アミノ酸混合物				
カゼイン加水分解物	0.5	-	-	-
海藻抽出物	-	4	-	-
酵母自己消化物	-	-	1	-
アスコルビン酸リン酸Mg	-	-	-	3
精製水	残量	残量	残量	残量

【0016】注1 カゼイン加水分解物：乳製カゼインをプロテアーゼおよびペプシンで加水分解して得られたもの。

海藻抽出物：マコンブ粗粉物に50重量%の1,3-ブチレングリコールを加え、ときどき攪拌しながら室温で10

日間放置したのち清澄滤過して得られたエキス。
酵母自己消化物：パン酵母を自己消化させたのち清澄滤過し、さらには凍結乾燥して得られた粉末。

注2：処方4は比較例

【0017】上記表1の処方により、化粧水を製造し

た。この場合、まずエタノール／1,3-ブチレングリコール混合液に上記製造例によるグラブリジン結晶を溶解し、さらに界面活性剤（モノラウリン酸ボリオキシソルビタン；20 E.O.）、香料およびパラオキシ安息香酸エステルを加えて溶解した後、精製水およびその他の成分を加え、攪拌して均一化した。

【0018】次に、上記各化粧水について下記の方法により使用効果の試験を行なった。紅斑抑制効果試験法：褐色モルモットの背部を除毛してそこにオクソラレンの0.1%溶液を塗布し、30分後にUVA 1J/cm²を照射した。照射直後、照射部位につき2cm×2cm大の5区画を決め、各区画に、

A：上記化粧水そのまま

B：上記化粧水の処方1～3からグラブリジンを除いた化粧水

C：上記化粧水の処方1～3からアミノ酸を除いた化粧水

D：上記化粧水の処方1～3からグラブリジンとアミノ酸の両方を除いた化粧水

E：処方4の化粧水

のいずれかを塗布し、24時間後の紅斑抑制効果を肉眼観察により判定した（PUVA処理しない皮膚の色を基準色とする）。

【0022】

化粧水基本処方	紅斑抑制効果
処方1	PUVA処理しない皮膚=A>C=B>D=E
処方2	PUVA処理しない皮膚=A>C≥B>D=E
処方3	PUVA処理しない皮膚=A>C≥B>D=E

【0023】実施例2

表4の処方によりクリームを製造した。製造に際しては、まず同表①群の原料を70℃で溶解し、原料②と混合した後、78℃にした。次いでこれを、75℃に加熱した原料③へ搅拌しながら徐々に加え、予備乳化を行っ

た。その後ホモジナイザーにかけて乳化を完全に行い、50℃に冷却後、④を添加し、30℃まで冷却した。なお、処方8は比較例である。

【0019】色素沈着抑制効果試験法：紅斑抑制効果試験法に準じてPUVA処理した褐色モルモットにつき、1週間後、色素の沈着が認められた部位を2cm×2cmの5区画に分け、各区画に、先に示したA～Eの化粧水のいずれかを朝夕各1回、10日間連続で塗布し、10日後の色素沈着抑制効果を肉眼観察により判定した（PUVA処理しない皮膚の色を基準色とする）。

【0020】その結果を表2および表3に示す。グラブリジンおよびアミノ酸混合物の両方を含有する本発明化粧水は、グラブリジンおよびアミノ酸混合物のいずれをも含まない化粧水（D）やアスカルビン酸リシン酸マグネシウムを用いた処方4の比較例化粧水（E）よりも、紫外線による紅斑を抑制する効果および色素沈着抑制効果において顕著に優れていることがわかる。また、本発明の化粧水は、グラブリジンとアミノ酸混合物の一方のみを含む化粧水の塗布例（B, C）と比較しても優れた使用効果を示すことがわかる。なお、炎症その他の皮膚障害は観察されなかった。

【0021】

【表2】

【表3】

化粧水基本処方	色素沈着抑制効果
処方1	PUVA処理しない皮膚=A>C>E>B=D
処方2	PUVA処理しない皮膚=A>C>E>B=D
処方3	PUVA処理しない皮膚=A>C>E>B=D

た。その後ホモジナイザーにかけて乳化を完全に行い、50℃に冷却後、④を添加し、30℃まで冷却した。なお、処方8は比較例である。

【0024】

【表4】クリーム処方（単位：重量%）

		処方5	処方6	処方7	処方8
①	界面活性剤A	3.5	3.5	3.5	3.5
	界面活性剤B	1.5	1.5	1.5	1.5
	グラブリジン	0.05	0.05	0.05	-
②	流動パラフィン	25.0	25.0	25.0	25.0
	鲸ロウ	5.0	5.0	5.0	5.0
	ラノリン	5.0	5.0	5.0	5.0
③	セタノール	2.0	2.0	2.0	2.0
	p-オキシ安息香酸エスチル	0.2	0.2	0.2	0.2
	グリセリン	3.0	3.0	3.0	3.0
④	カルボキシビニルポリマー	5.0	5.0	5.0	5.0
	アミノ酸混合物				
	シルク加水分解物	0.5	-	-	-
⑤	小麦胚芽抽出物	-	2.0	-	-
	大豆胚軸抽出物	-	-	2.0	-
	精製水	残量	残量	残量	残量
⑥	香料	0.2	0.2	0.2	0.2

【0025】(注1)界面活性剤A：自己乳化型モノステアリン酸グリセリン

界面活性剤B：モノステアリン酸ソルビタン

カルボキシビニルポリマー：1%水溶液

【0026】次に、上記各クリームについて下記の方法により使用効果の試験を行なった。色素沈着抑制効果試験法：褐色モルモットの背部を除毛し、除毛部位を2cm×2cmの区画4区画に分画し、そこに、1日当たりUVBを1J/cm²で2日間照射した。4日後に色素の沈着が認められたので、各区画に

A：上記クリームそのまま

B：上記クリームの処方からグラブリジンのみを除いたクリーム

C：上記クリームの処方からアミノ酸を除いたクリーム

D：処方7のクリーム

のいずれかを、1日1回、10日間連続で塗布し、10

日後に色素沈着抑制効果を肉眼観察により判定した(UV-B処理しない皮膚の色を基準色とする)。

【0027】紅斑抑制効果試験法：色素沈着抑制効果試験法に準じてUV-B処理した褐色モルモットの背部の各区画に、先に示したA～Dのクリームを塗布し、24時間後に紅斑の抑制効果を肉眼観察により判定した(UV-B処理しない皮膚の色を基準色とする)。

【0028】その結果を表5および表6に示す。グラブリジンとアミノ酸混合物を含有する本発明のクリームを塗布した場合をグラブリジンまたはアミノ酸混合物を除いたクリームの塗布例と比較すると、前者は紫外線による紅斑抑制効果および色素沈着抑制効果のいずれにおいても後者より優れていることがわかった。また、炎症その他の皮膚障害は観察されなかった。

【0029】

【表5】

クリーム基本処方	色素沈着抑制効果
処方5	UVB処理しない皮膚=A>C>B=D
処方6	UVB処理しない皮膚≥A>C>B=D
処方7	UVB処理しない皮膚=A>C>B≥D

【0030】

クリーム基本処方	紅斑抑制効果
処方5	UVB処理しない皮膚≥A>C≥B≥D
処方6	UVB処理しない皮膚≥A>C≥B≥D
処方7	UVB処理しない皮膚≥A>C≥B≥D

【0031】

【発明の効果】上述のように、グラブリジンとアミノ酸を含有する本発明の化粧料は紫外線による皮膚の炎症お

よび色素沈着を効果的に防止することができ、好ましくない副作用も認められない。

フロントページの続き

(51) Int. Cl.⁵
// C 0 7 D 493/04

識別記号 庁内整理番号 F I
1 0 6 C 9165-4 C

技術表示箇所